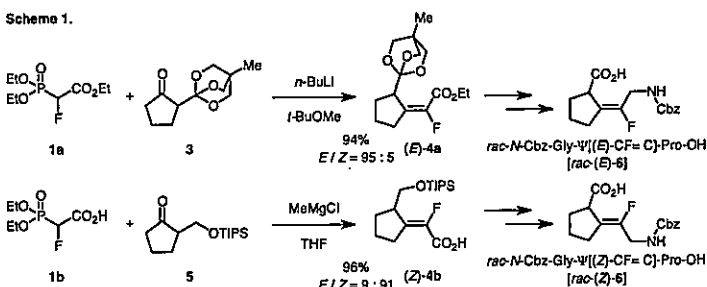
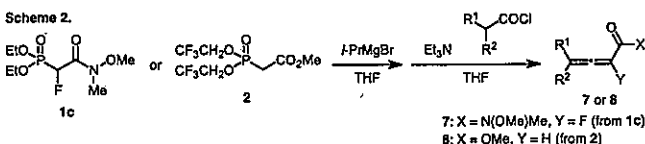


報告 番号	甲 創 第 22 号	氏 名	松本 知也
学位論文題目	含フッ素HWE試薬を用いる四置換オレフィンおよびアレニルエステル誘導体の合成研究		
<p>Wittig 型反応の一種である Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応は、ホスホン酸エステルとカルボニル化合物から炭素-炭素二重結合を構築する極めて汎用性の高い反応である。アルデヒドを用いる本反応は一般に <i>trans</i> 選択性 (ホスホン酸エステル由来のエステル部位とアルデヒド由来のアルキル基が <i>trans</i>) を示すことが知られているが、フッ素原子を導入した 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (<b>1a</b>) やビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル (Still 試薬、<b>2</b>) を用いる <i>cis</i> 選択的な HWE 反応も開発されている。<b>1</b> の HWE 反応を活用したフルオロオレフィン型ジペプチドミメティクスの立体選択的合成に関する研究は数多く報告されているが、プロリン含有ジペプチドミメティクスの立体選択的合成法は未だ確立されていない。また、<math>\alpha</math>-フルオロアレニルエステルは含フッ素ビルディングブロックとして非常に興味深い化合物であるが、その合成法については数例が知られているにすぎない。さらに、<b>2</b> は <i>Z</i> 選択的な HWE 試薬として汎用されているにもかかわらずその合成例は少なく、効率的な新規合成法の開発が望まれている。そこで著者は、1) 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸誘導体 <b>1</b> の HWE 反応を基盤とする <i>E</i> 型および <i>Z</i> 型 <i>N</i>-Cbz-グリシルプロリンミメティクス合成法の開発、2) <b>1</b> および <b>2</b> を用いるケテンとの HWE 反応によるアレニルエステル誘導体の合成法の開発、3) <b>2</b> の新規合成法の開発に着手した。</p> <p>1) <b>1a</b> と 2-OBO-シクロペンタノン (<b>3</b>) の <i>n</i>-ブチルリチウム条件下の HWE 反応により、2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸エチル <b>4a</b> を高い <i>E</i> 選択性で得た (94%, <i>E</i>/<i>Z</i> = 95:5)。一方、ホスホノ酢酸 <b>1b</b> と 2-TOM-シクロペンタノン (<b>5</b>) の塩化メチルマグネシウム条件下の HWE 反応により、2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸 <b>4b</b> を <i>Z</i> 選択的に合成した (96%, <i>E</i>/<i>Z</i> = 9:91)。さらに、(<i>E</i>)-<b>4a</b> および (<i>Z</i>)-<b>4b</b> から <i>E</i> 型および <i>Z</i> 型 <i>N</i>-Cbz-グリシルプロリンミメティクス [<i>rac</i>-(<i>E</i>)-<b>6</b> および <i>rac</i>-(<i>Z</i>)-<b>6</b>] への効率的変換を達成した (Scheme 1)。</p> <p>2) 臭化イソプロピルマグネシウム条件下、種々の酸塩化物由来のケテンとホスホノ酢酸アミド <b>1c</b> および <b>2</b> の HWE 反応により、アレニルエステル誘導体 <b>7</b> および <b>8</b> の合成に成功した (Scheme 2)。</p> <p>3) ジメチルホスホノ酢酸メチル (<b>9</b>) を出発原料とし、Garegg-Samuelsson 反応を基盤とするホスホン酸ビストリメチルシリル <b>10</b> 経由のエステル化反応により <b>2</b> を 94% 収率で合成することに成功した (Scheme 3)。</p>			

Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.

